

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



NO. 13  
EP, DE, AT

BB

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/70, 31/445</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/16641</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 6. Juni 1996 (06.06.96)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP95/04761 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 4. December 1995 (04.12.95)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 44 42 999.1 2. December 1994 (02.12.94) DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KLOKKERS, Karin [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).  <b>(74) Anwälte:</b> BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, CA, CZ, FI, JP, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> TRANSDERMAL PREPARATION CONTAINING A LORATIDINE METABOLITE WITH ANTIHISTAMINIC ACTIVITY <b>(54) Bezeichnung:</b> TRANSDERMALE DARREICHUNGSFORM MIT ANTIHISTAMINISCH WIRKSAMEN LORATIDIN-METABOLIT  <b>(57) Abstract</b> The invention relates to a pharmaceutical composition intended for systemic transdermal administration and containing an active loratidine metabolite as an active substance.  <b>(57) Zusammenfassung</b> Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur systemischen transdermalen Verabreichung mit einem Gehalt an einem aktiven Loratidin-Metaboliten als Wirkstoff.		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## TRANSDERMALE DARREICHUNGSFORM MIT ANTIHISTAMINISCH WIRKSAMEN LORATIDIN-METABOLIT

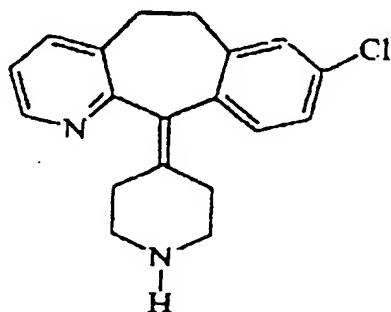
Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur systemischen transdermalen Verabreichung mit einem Gehalt an einem aktiven Loratidin-Metaboliten als Wirkstoff.

Loratidin (Ethyl-[4-(8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]-pyridin-11-yliden)-1-piperidincarboxylat]) ist ein Antihistaminikum, das als Saft oder in Form von Tabletten in den Handel kommt. Der Wirkstoff wird im Körper metabolisiert.

Es besteht nun ein Bedürfnis, den antihistaminischen Effekt zu verbessern und eine systemische Applikation vorzusehen. Bei Untersuchungen, die dafür vorgenommen wurden, wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß ein aktiver Loratidin-Metabolit eine ausreichende Stabilität besitzt, um als Wirkstoff in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur systemischen transdermalen Verabreichung vorgesehen zu werden.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur systemischen transdermalen Verabreichung gelöst, die einen aktiven Loratidin-Metaboliten als Wirkstoff enthält. Für diese pharmazeutische Zusammensetzung kann der antihistaminische Effekt des aktiven Loratidin-Metaboliten ausgenutzt werden.

Ein Loratidin-Metabolit kann von den Irotec Laboratories (Country Cork, Irland) bezogen werden und besitzt die folgende Formel:



Erfindungsgemäß kann die pharmazeutische Zusammensetzung als übliche flüssige oder feste systemische transdermale Verabreichung vorgesehen werden. Für den relevanten Stand der Technik sei beispielsweise verwiesen auf DE-A-3 212 053, GB-A-2 098 865, Remington's Pharmaceutical Sciences, Auflage 16, Mack-Verlag, und Sucker, Fuchs & Spieser, Pharmazeutische Technologie, Auflage 1, Springer-Verlag.

Üblicherweise liegt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer viskosen Flüssigkeit, einer Salbe, einer Zusammensetzung mit Reservoir oder einer Zusammensetzung mit Matrix vor. So kann der aktive Loratidin-Metabolit in einem Reservoir oder einer Matrix vorliegen, die als Gel oder als Polymeres vorgesehen werden, beispielsweise als Polymeres gemäß EP-A-0 155 229.

Gemäß einer speziellen Ausführungsform kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung eine transdermale Pflasterstruktur aufweisen.

Erfindungsgemäß kann die Pflasterstruktur durch eine Matrix auf Akrylatbasis vorgesehen werden, die in üblicher Weise auf einer wasserundurchlässigen Trägerschicht ausgebildet ist, wobei zusätzlich eine entfernbare, die Matrix schützende Deckschicht vorgesehen sein kann.

Bei dem Material der Matrix kann es sich erfindungsgemäß um ein nicht-quellbares Akrylatpolymeres handeln, beispielsweise um Durotack 280-2416 (Delft National Chemie, Zotphen, Niederlande).

Nachstehend wird die Erfindung beispielhaft näher erläutert.

#### Test in vitro

Es wurde ein Diffusionstest in vitro gemäß Franz in J. Invest. Dermatol., 64 (1975) 194-195 und GB-A-2 098 865 durchgeführt. Dabei wurde der aktive Loratidin-Metabolit auf eine Seite eines isolierten intakten Maushautsegments einer Fläche von 2,5 cm<sup>2</sup> aufgebracht. Die andere Seite des Hautsegments stand mit einer 0,9-proz. Natriumchloridlösung mit einem zusätzlichen Gehalt an 0,05 % Natriumazid in Kontakt. Die Menge an Wirkstoff der in die Salzlösung eintrat, wurde in üblicher Weise durch HPLC (HP-Flüssigchromatographie) verfolgt. Einzelheiten sind im folgenden zusammengestellt.

Aktiver Loratidin-Metabolit  
 Propylenglykol : Wasser (1:1)

16,6 mg/ml  
 5,0 ml

Penetrationsraten pro 2,5 cm <sup>2</sup>	Zeit [h]	Menge [µg/cm <sup>2</sup> ]	Flux [µg/cm <sup>2</sup> /24 h]
	3	9,0	72
	6	85,1	341
	9	175,2	467
	14	333,6	572
	19	508,3	642
	24	578,8	579
	32	884,2	663

### Beispiel 1

Es wird ein Transdermales Therapeutisches System vom Reservoir-typ vorgesehen. Dazu wird eine Abdeckfolie aus 15 µm dickem Polyester-material verwendet, das hautfarben lackiert oder transparent sein kann. Die Abdeckfolie wird auf ein Laminat aufgeschweißt, das aus einer mikroporösen Membran, einem selbsthaftenden Haftkleber aus der Gruppe der Acrylate, Silikone und Polyisobutylen mit einem klebrig machenden Harz und einer Schutzfolie besteht. Die mikroporöse Membran kann vom Typ MSX 115 4P sein und 28 % EVA (Ethylenvinylacetat) umfassen. Bei der Schutzfolie kann es sich um einseitig silikonisiertes Polyester-material von 100 µm Schichtdicke handeln. Dabei bleibt zwischen Abdeckfolie und mikroporöser Membran ein Hohlraum bestehen, der mit einer gesättigten Lösung des Loratidin-Metaboliten in einem Propylenglycol/Wasser-Gemisch (1:1) gefüllt ist.



**Beispiel 2**

Loratidin-Metabolit	2,0 g
Duro-Tak 1753	98,0 g

Die vorstehend angegebenen Rohstoffe werden bis zur klaren Lösung gemischt. Die Lösung wird auf eine silikonisierte Folie oder Papier gestrichen, so daß ein Flächengehalt von  $100 \text{ g/m}^2$  resultiert. Auf die getrocknete Matrix wird eine transparente Polypropylen- oder Polyesterfolie laminiert. Aus dem Laminat werden die fertigen Pflaster mit Größen zwischen  $10 \text{ cm}^2$  (entsprechend 2 mg Wirkstoff) oder  $40 \text{ cm}^2$  (entsprechend 8 mg Wirkstoff) gestanzt.

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur systemischen transdermalen Verabreichung, enthaltend einen aktiven Loratidin-Metaboliten als Wirkstoff.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend einen aktiven Loratidin-Metaboliten als Antihistaminikum.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine transdermale Pflasterstruktur.
4. Verwendung eines aktiven Loratidin-Metaboliten als Wirkstoff zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur systemischen transdermalen Verabreichung.
5. Verwendung nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch einen aktiven Loratidin-Metaboliten als Antihistaminikum.
6. Verwendung nach Anspruch 4 oder 5 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit transdermaler Pflasterstruktur.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No  
PCT/EP 95/04761A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/70 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4 910 205 (KOGAN ET AL.) 20 March 1990 see the whole document ---	1-6
A	HOSP. FORMUL., vol. 28, no. 2, 1993 pages 137-153, XP 000566896 R.A. QUERCIA ET AL. 'Focus on loratidine: a new second-generation nonsedating H1-receptor antagonist.' ---	
A	PHARMAZIE, vol. 49, no. 10, 1994 pages 736-739, XP 000566477 D. ZHONG ET AL. 'HPLC-determination of loratidine and its active metabolite descarboethoxyloratidine in human plasma.' -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

'A' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 March 1996

Date of mailing of the international search report

19.04.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National Application No

PCT/EP 95/04761

Patent document  
cited in search report

Publication  
date

Patent family  
member(s)

Publication  
date

US-A-4910205

20-03-90

NONE

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/04761

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/70 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US,A,4 910 205 (KOGAN ET AL.) 20.März 1990 siehe das ganze Dokument	1-6
A	HOSP. FORMUL., Bd. 28, Nr. 2, 1993 Seiten 137-153, XP 000566896 R.A. QUERCIA ET AL. 'Focus on loratidine: a new second-generation nonsedating H1-receptor antagonist.'	
A	PHARMAZIE, Bd. 49, Nr. 10, 1994 Seiten 736-739, XP 000566477 D. ZHONG ET AL. 'HPLC-determination of loratidine and its active metabolite descarboethoxyloratidine in human plasma.'	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \* 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \* 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \* 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \* 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \* 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\* 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\* 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* 'Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28.März 1996

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

19.04.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bekehrsteter

Klaver, T

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/04761

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
--	-------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

US-A-4910205

20-03-90

KEINE